

یا هو



دانشگاه علوم پزشکی قزوین

پایان نامه جهت دریافت دکتری تخصصی زنان و زایمان

عنوان :

بررسی مقایسه ای تجویز کلسیم-د و متفورمین در تنظیم سیکل قاعدگی بیماران PCOS

استاد راهنما :

خانم دکتر شکوه السادات حاج سید ابوترابی

استاد مشاور :

خانم دکتر طلعت دباغی

استاد مشاور آمار :

آقای مهندس امیر جوادی

نگارش :

دکتر عطیه بهمن

سال تحصیلی: ۹۲

شماره ثبت: ۲۸۷

## چکیده

**بیان مساله:** سندرم تخمدانهای پلی کیستیک شایعترین بیماری اندوکراین زنان در سنین باروری است که شیوعی متفاوت از ۵ تا ۱۰٪ برای آن ذکر شده است. علائم و عوارض آن طیفی از عدم تخمک گذاری مزمن و اختلالات سیکل قاعدگی، هیرسوتیسم، نازایی، هیپرپلازی اندومتر، چاقی، مقاومت به انسولین، افزایش خطر دیابت تیپ ۲ و عوارض قلبی-عروقی می باشد. با توجه به اینکه این سندرم در خانمهای جوان در سنین باروری، شیوع قابل ملاحظه ای دارد و اختلالات سیکل قاعدگی هم در این افراد از نظر تخمک گذاری اهمیت بالایی دارد، روشهای متفاوتی جهت تنظیم سیکل قاعدگی در این افراد پیشنهاد و بررسی شده است، که شامل استفاده از OCP، داروهای حساس کننده به انسولین، استفاده از پروژستین ها، کاهش وزن خصوصا در افراد چاق مبتلا به PCOS می باشد.

هر کدام از این روش ها، عوارض و فواید خود را دارند. مثلا استفاده از متفورمین به عنوان دارویی رایج در افزایش حساسیت سلولها به انسولین، عوارضی نظیر اختلالات گوارشی و ایجاد اسیدوز لاکتیک را دارد؛ از طرفی در بیماران دچار مشکل زمینه ای کبدی یا کلیوی ترجیحا استفاده نمی شود؛ این موارد باعث کاهش پذیرش این داروی موثر ولی عارضه دار نزد بیماران شده است.

در مطالعات محدودی، استفاده از Ca-VitD به شکل خوراکی یا تزریقی، برای کاهش مقاومت به انسولین و بدین ترتیب تنظیم سیکل قاعدگی و ایجاد تخمک گذاری مطرح شده است.

مزایای Ca-VitD نسبت به متفورمین و سایر روشها کم عارضه بودن این ترکیب، قابلیت استفاده در بیماران با مشکل زمینه ای کلیوی، کبدی، قابل استفاده در بیماران چاق (عدم افزایش شانس ترمبوز) و نیز



وجود فواید جانبی نظیر افزایش دانستیه استخوان و هزینه کمتر است که قبول مصرف آن را از جانب بیماران حتی به عنوان دارویی مکمل می افزاید.

با توجه به شیوع این سندرم، گرفتاری خانمهای جوان سنین باروری، ایجاد مشکلات ذهنی جهت نامنظمی سیکل قاعدگی، عدم تخمک گذاری مزمن و عوارضی نظیر نازایی بدنبال آن، عارضه دار بودن روشهای درمانی رایج، تعداد کم مطالعات انجام شده در مورد اثر ترکیب Ca-VitD در این بیماران، مدت زمان محدود بررسی اثر دارو در این مطالعات، کم عارضه تر بودن این ترکیب و پذیرش بالاتر بیماران در استفاده از آن حتی به عنوان مکمل غذایی، انجام این مطالعه ضروری به نظر می رسد.

### هدف اجرا:

این مطالعه کارآزمایی بالینی جهت مقایسه اثر تجویز کلسیم-د و متفورمین بر تنظیم سیکل قاعدگی زنان مبتلا به PCOS انجام میشود.

### روش انجام:

خانمهای مبتلا به PCOS با تأخیر یا عدم تخمک گذاری مزمن به همراه سایر معیارهای کارگروه روترادم ۲۰۰۳ که در سنین باروری می باشند، رابه دو گروه بااختصاص تصادفی مهره های A و B، تقسیم کردیم. (در صورت وجود بیماری متابولیکی شناخته شده غیر از PCOS، یا مصرف فعلی داروی هورمونال از مطالعه حذف شدند). گروه A تحت درمان قرص کلسیم-د (۱۰۰۰ میلیگرم کلسیم و ۴۰۰ واحد ویتامین د روزانه) و گروه B تحت درمان با قرص متفورمین (۵۰۰ میلیگرم روزانه سه عدد) قرار گرفتند.

تقویم جیبی در اختیار هریک از بیماران قرار داده شد که سیکل های قاعدگی را در آن ثبت کنند. پس از پایان مطالعه، تقویمها جمع آوری شده و میانگین فاصله سیکل ها بر اساس آن محاسبه شد. نمونه خون جهت بررسی سطوح FSH، تستوسترون، E2، 17-OH.Prog، TSH، PRL، DHEAS در ابتدای

مطالعه و جهت اندازه گیری تستوسترون در پایان، از تمام بیماران تهیه شد؛ قبل و در پایان مطالعه، سونوگرافی از تخمدانها و بررسی حجم و فولیکولهای موجود در آنها انجام شد. جهت شرکت در مطالعه، در هر دو گروه در مورد اثرات و عوارض هر دو دارو صحبت شده و از بیماران رضایتنامه کتبی اخذ شد

### نتایج:

در این مطالعه که به منظور بررسی و مقایسه اثر کلسیم-د و متفورمین در تنظیم سیکل قاعدگی در بیماران مبتلا به سندروم تخمدانهای پلی کیستیک و الیگووولاسیون انجام شد، تعداد ۱۰۲ خانم مبتلا در هر گروه درمانی مورد بررسی قرار گرفتند. در هر دو گروه، متغیرهای قد، وزن، نمایه توده بدنی و سن اختلاف آماری معنی داری نداشتند.

متوسط سیکل قاعدگی در گروه مصرف کننده کلسیم-د ۵۶/۴۵ روز و در گروه مصرف کننده متفورمین ۵۳/۷۱ روز بود؛ که اختلاف آماری معنی داری نداشت (p-value: ۰/۲۷). بعد از درمان، میانگین مدت سیکل در شش ماه در گروه A به ترتیب: ۴۸/۱۶، ۴۱/۷۱، ۳۵/۵۵، ۳۴/۵۵، ۳۳/۵۵، ۳۳/۳۵ و در گروه B در شش ماه به ترتیب: ۴۵/۰۴، ۳۷/۷۵، ۳۴/۳۹، ۳۳/۸۸، ۳۳/۹۲، ۳۳/۱۲ ثبت شد که در آزمون آماری این میانگینها، اختلاف معنی داری یافت نشد (p-value: ۰/۴۱).

اگرچه متوسط طول زمان سیکل، در مدت استفاده از دارو در دو گروه کاهش داشته و بهبود یافته است (تغییر معنی دار داشته) در گروه B از ۵۳/۷۱ به ۳۸/۸۲ و در گروه A از ۵۶/۴۵ به ۴۰/۴۷ رسید. (p-value < 0/001) ولی این تغییر در طول زمان بین دو گروه اختلاف نداشته و به نوع درمان وابسته نیست؛ یعنی تأثیر این دو دارو در طول زمان با یکدیگر یکسان است (p-value ۰/۱۹۶) ولی هر دو گروه در طول زمان بهبودی داشته اند.

در دو گروه از ماه چهارم درمان میانگین سیکل قاعدگی در محدوده نرمال ( $\geq 35$ ) قرار داشت.

در سونوگرافی تخمدانها، قبل از درمان بین دو گروه توزیع نمای پلی کیستیک مشابه بود (۸۲/۴٪ در گروه B و ۹۲/۲٪ در گروه A) و اختلاف آماری نداشت (p-value: ۰/۱۱۷)؛ بعد از درمان نمای پلی کیستیک در دو گروه کاهش معنی دار داشت (۴۹٪ در گروه B و ۵۱٪ در گروه A). (p-value: ۰.001) ولی اختلاف معنی دار بین دو گروه دیده نشد. (p-value: ۰/۵).

میانگین سطح تستوسترون خون قبل از مداخله در دو گروه در محدوده نرمال و بدون اختلاف آماری بود (۸۴/۰ نانوگرم در میلی لیتر در گروه A و ۱/۰۶ در گروه B) (p-value: ۰/۱۹۸). بعد از درمان اگرچه سطح آن در دو گروه کاهش یافت ولی اختلاف آماری معنی دار نسبت به قبل پیدا نکرد. (۷۵/۰ در گروه شاهد و ۸۴/۰ در گروه مورد). (p-value: ۰/۰۴)

#### نتیجه گیری نهایی:

مطابق بررسیهای آماری انجام شده با یافته های این مطالعه و مشاهده پاسخ بالینی با مصرف دارو و عدم اختلاف آماری معنی دار در میزان این پاسخ در دو گروه، مشخص شد که مصرف دارو باعث کاهش طول مدت سیکل قاعدگی و تنظیم آن در بیماران مبتلا به سندروم تخمدانهای پلی کیستیک و الیگواوولاسیون میشود. اگرچه میانگین این اثر در دو گروه، مشابه دیده شد؛ این اثر در ماه چهارم درمان موجب شد تا طول سیکل به حد نرمال برسد. بنابراین مصرف قرص کلسیم-د که کم عارضه تراست و بین بیماران پذیرش بیشتری دارد، و میتواند تأثیر پیشگیرانه از استئوپروز هم داشته باشد، حتی به عنوان دارویی مکمل منطقی تر به نظر میرسد و توصیه میگردد. در حالیکه جدای از فواید مضرات، متفورمین به جهت طعم ناخوشایندش هم بین بیماران محبوبیتی ندارد و این امر اثر قابل ملاحظه ای در کاهش پذیرش ایشان دارد.

## بیان مساله:

سندرم تخمدانهای پلی کیستیک شایعترین بیماری اندوکراین زنان در سنین باروری است، که شیوعی متفاوت ۵-۱۰٪ (۷) برای آن ذکر شده است. علایم آن طیفی از عدم تخمک گذاری مزمن و اختلالات سیکل قاعدگی، هیرسوتیسم، نازایی، چاقی، مقاومت به انسولین، افزایش خطر دیابت تیپ ۲ و عوارض قلبی-عروقی می باشد (۳). بر همین اساس معیارهای روتردام ۲۰۰۳ شامل ۲ مورد از ۳ مورد زیر جهت تشخیص این بیماری در نظر گرفته شده است:

۱- کاهش یا عدم تخمک گذاری

۲- علایم بالینی و یا بیو شیمیایی هیپراندرونیسم

۳- تخمدانهای پر از کیست درسونوگرافی

و رد کردن بیماریهایی نظیر هیپرپلازی مادرزادی آدرنال (NCAH)، تومورهای مترشح اندروژن و سندرم کوشینگ (۳).

برای رد کردن NCAH، سطح بازال ۱۷-هیدروکسی پروژسترون صبحگاهی اندازه گیری میشود که سطح نرمال آن حداکثر ۳-۲ ng/ml میباشد؛ برای رد کردن هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک و نارسایی زودرس تخمدانها، اندازه گیری استرادیول ( $E_2$ ) و FSH سرم کافی است. رد کردن سایر اتیولوژیها نظیر تومورهای ترشح کننده اندروژن و سندرم کوشینگ، تنها وقتی لازمست که از نظر بالینی مورد شک باشند (۳).

در توافقات انجام شده در این کارگروه، اندازه گیری PRL سرم هم برای رد هیپرپرولاکتینمی توصیه شده است. البته باید در نظر داشت که در بسیاری از بیماران هیپر آندروژنیک، سطوح PRL مختصری بالاتر از نرمال می باشد (۳) .

مطابق این کارگروه، هیپراندرروژنیسم، در بالین با هیرسوتیسم و آکنه آندروژنیک (که این مورد باید با تأخیر تخمک گذاری همراه باشد) و در پاراکلینیک با سطح خونی بالای تستوسترون یا DHEAS مطرح میشود (۳) .

در معیارهای روتردام در تشخیص PCOS ، برای تخمدانهای پرازکیست، می بایست حداقل در یک تخمدان ۱۲ فولیکول ۲-۹ میلی متری ، یا افزایش حجم تخمدان بیش از ۷/۵-۷ سی سی وجود داشته باشد که با سونوگرافی در روز ۳-۵ سیکل قاعدگی تشخیص داده می شود (۳) .

با توجه به اینکه این سندرم در خانمهای جوان در سنین باروری ، شیوع قابل ملاحظه ای دارد و اختلالات سیکل قاعدگی هم در این افراد از نظر تخمک گذاری پر اهمیت است، روشهای متفاوتی جهت تنظیم سیکل قاعدگی ، پیشنهاد شده است که عبارتند از: مصرف OCP، داروهای حساس کننده به انسولین (نظیر متفورمین)، پروژستین ها و کاهش وزن (خصوصا در افراد چاق ) (۴) .

هر کدام از این روش ها، عوارض و فواید خود را دارند؛ مثلا متفورمین به عنوان دارویی رایج در افزایش حساسیت محیطی سلولها به انسولین و کاهش آندروژنها است که هم در مبتلایان چاق ، هم لاغر باعث تخمک گذاری میشود (۸)؛ ولی عوارضی نظیر اختلالات گوارشی و اسیدوز لاکتیک دارد؛ از طرفی در بیماران مبتلا به مشکل زمینه ای کبدی ، کلیوی یا نارسایی احتقانی قلب ترجیحا استفاده نمی شود (۵)(۸). این موارد باعث کاهش پذیرش استفاده از این داروی موثر ولی عارضه دار شده است.

اخیرا، استفاده از Ca-VitD به شکل خوراکی یا تزریقی، برای کاهش مقاومت به انسولین ، تنظیم سیکل قاعدگی و القاء تخمک گذاری (۱۷) مطرح شده است.

مکانیسم این اثر احتمالی، در مقالات به صورت اثر ویتامین-د در ترشح انسولین (۶)، نقش کلسیم داخل سلولی در ترشح انسولین از سلولهای بتا و اختلال محور انسولین در PCOS ذکر شده است؛ از طرفی بین هیپراندرژنیسم، افزایش PTH و کاهش متابولیت ویتامین-د در این بیماران ارتباط وجود دارد (۳).

مزایای Ca-VitD نسبت به متفورمین و سایر روشها کم عارضه بودن این ترکیب، قابلیت استفاده در بیماران با مشکل زمینه ای کلیوی، کبدی، قلبی یا چاق و عدم افزایش شانس ترمبوز، همچنین وجود فواید جانبی نظیر افزایش دانستیه استخوان و هزینه کمتر آن است که قبول مصرف آن را از جانب بیماران، حتی به عنوان دارویی مکمل می افزاید.

با توجه به شیوع این سندرم، گرفتاری خانمهای جوان سنین باروی، ایجاد مشکلات ذهنی به جهت نامنظمی سیکل قاعدگی وعدم تخمک گذاری مزمن، عوارضی نظیر نازایی، عارضه دار بودن روشهای درمانی رایج، تعداد محدود مطالعات انجام شده در مورد اثر ترکیب Ca-VitD در این بیماران، مدت زمان محدود بررسی اثر دارو در این مطالعات، کم هزینه و کم عارضه تر بودن این ترکیب و پذیرش بیشتر بیماران در استفاده از آن حتی به عنوان داروی مکمل، انجام این مطالعه، ضروری به نظر می رسد.

## اهداف

### هدف اصلی:

بررسی مقایسه ای تجویز **Ca-D** و متفورمین بر تنظیم سیکل قاعدگی در بیماران مبتلا به PCOS

### اهداف جزئی:

۱- تعیین تغییر فواصل سیکل ماهیانه بعد از تکمیل دوره درمان به تفکیک دو گروه

۲- تعیین تعداد خانمهایی که در دو گروه، بعد از درمان دارای سیکل قاعدگی منظم (فواصل ۲۱-۳۵ روز) شدند.

۳- تعیین متوسط سطح تستوسترون قبل و بعد از درمان در دو گروه

۴- تعیین تغییر نمای سونوگرافیک تخمدانها قبل و پس از درمان در دو گروه

### هدف کاربردی:

پیشنهاد روش درمانی کم عارضه تر، با پذیرش بیشتر برای تنظیم سیکل قاعدگی در خانمهای مبتلا به

*PCOS*

### فرضیه ها :

۱- تعداد خانمهای با سیکل قاعدگی منظم، بعد از درمان در گروه Ca-D بیشتر از گروه متفورمین است.

۲- Ca-D در مقایسه با متفورمین سطح سرمی تستوسترون را بیشتر کاهش میدهد.

۳- کلسیم-د نسبت به متفورمین تأثیر بیشتری در بهبود نمای پلی کیستیک تخمدانها دارد.



## مروری بر متون:

سندرم تخمدان های پلی کیستیک یکی از شایعترین مشکلات اندوکرین زنان جوان در سنین باروری است که در مطالعات مختلف ، شیوع آن ۵-۱۰٪ گزارش شده است (۷).

در یک مطالعه پایلوت در سال ۲۰۰۴ روی ۶۰ نفر خانم ۲۰-۴۰ سال نازا و مبتلا به PCOS، رشیدی و همکاران اثر متفورمین و Ca-D در تنظیم سیکل قاعدگی یا ایجاد باروری را مقایسه کردند و به این نتیجه رسیدند که در ماه سوم مصرف دارو، سیکل قاعدگی در گروه مصرف کننده Ca-D به همراه متفورمین در ۵۰٪ موارد، در گروه مصرف کننده متفورمین در ۳۵٪ موارد و در گروه مصرف کننده Ca-D در ۳۰٪ موارد، منظم شد. آنها نتیجه گرفتند که در گروه مصرف کننده Ca-D به همراه متفورمین، این تغییر آشکار تر است اگر چه با توجه تعداد موارد، اختلاف آماری معنی داری بین گروه ها دیده نشد (۱).

در مطالعه دیگری در سال ۱۹۹۹، تای-ژاکوب (Thys-Jacobs) و همکاران نقش اختلالات ویتامین D و کلسیم را در سندرم تخمدانهای پلی کیستیک در ۱۳ خانم مبتلا به PCOS با میانگین سنی ۳۱ سال بررسی کردند. آنها مشاهده کردند که درمان با Ca-D ظرف ۲ ماه، باعث تنظیم سیکل قاعدگی در ۷ خانم شد و به این نتیجه رسیدند که اختلال تعادل کلسیم جزئی از عوامل توقف رشد فولیکول در پاتوژنز PCOS می باشد (۵).

در مطالعه ی کالیوپی کوستا (Kalliopi Kosta) و همکاران، در سال ۲۰۰۹، نقش درمان ویتامین D بر متابولیسم گلوکز در ۱۵ خانم مبتلا به PCOS با میانگین سنی ۲۸ سال و میانگین BMI: ۳۲/۵ kg/m<sup>2</sup>، طی سه ماه بررسی شد. و به این نتیجه رسیدند که ترشح انسولین بعد از درمان با آلفا کلسی دیول افزایش می یابد و تغییرات معنی داری در لیپید پروفایل (افزایش HDL) بوجود می آید (۶).

آنها بیان کردند که در PCOS، احتمال اختلال در محور PTH-VitD وجود دارد؛ با توجه به نقش کلسیم داخل سلولی در ترشح انسولین از سلولهای بتا و اختلال محور انسولین در PCOS، استفاده از مکمل ویتامین D، کاهش وزن و تغییر روش زندگی می تواند در درمان PCOS موثر باشد (۶).

هان (S. Hahn) و همکاران در سال ۲۰۰۶ ارتباط سطح ویتامین D را با مقاومت به انسولین و چاقی در ۱۲۰ خانم مبتلا به PCOS بررسی کردند و به این نتیجه رسیدند که در این افراد، سطوح پایین Vit D با چاقی و مقاومت به انسولین ارتباط دارد (۴) .

مطالعه پانیدیس (Dimitrios Panidis) و همکاران در سال ۲۰۰۵ انجام شد. بررسی سطح هورمون PTH در ۲۹۱ خانم مبتلا به PCOS. نشان داد که سطح PTH در PCOS بخصوص در افراد چاق، بالاتر است و ارتباط معنی داری بین افزایش PTH و کاهش متابولیت ویتامین D، با چاقی در این افراد وجود دارد . برای اولین بار، در این مطالعه، ارتباط میان هیپراندرژیسم و PTH در سندرم PCOS مطرح شد (۳) .

## مواد و روشها

جدول ۱-۳: جدول متغیرها

مقیاس	تعریف علمی	کیفی		کمی		وابسته	مستقل	عنوان متغیر
		رتبه ای	اسمی	گسسته	پیوسته			
	<b>A: Tab Ca-D BD(1000mg ca, 400lu vitD)</b>  <b>B: Metformin TDS (1500mg metformin)</b>		✓				✓	گروه درمانی
روز	فاصله قاعدگی هادر ۶ سیکل				✓	✓		سیکل قاعدگی

نانوگرم	هورمون آندروژنیک				✓	✓		تستوسترون
در سی								
سی								
دارد -			✓			✓		نتیجه سونوگرافی
ندارد								

نوع مطالعه:

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی می باشد.

جامعه مورد مطالعه :

تعداد ۱۱۴ خانم مبتلا به PCOS و عدم یا تأخیر تخمک گذاری مزمن ، که به درمانگاه بیمارستان کوثر قزوین مراجعه کردند ، در این مطالعه شرکت داده شدند .

معیارهای ورود :

تشخیص بیماری PCOS بر اساس معیارهای کار گروه روتردام ۲۰۰۳ در خانمهایی که مبتلا به عدم یا تأخیر تخمک گذاری مزمن بودند.

### معیارهای خروج:

۱-بیماریهای تیروئیدی

۲-هیپر پرولاکتینمی

۳-استفاده از روش کنتراسپشن هورمونی در ۲ ماه اخیر

۴- هیپرپلازی غیرکلاسیک مادرزادی آدرنال(بالا بودن ۱۷-هیدروکسی پروژسترون بیشتر از ۸۰۰ ng/ml)

۵- بیمار به هر علتی درمان را قطع کند .

### روش اجرای طرح:

۱۱۴ بیمار که با شکایت نامنظمی قاعدگیها طی سالهای ۹۰-۹۱ به درمانگاه مراجعه کردند، بدو ورود توسط مجری طرح شرح حال گیری و معاینه شدند ،معیارهای آنتروپومتری ( قد ، وزن ، دور کمر)در پرسشنامه ثبت شد.سپس آزمایش خون جهت بررسی سطوح FSH، استرادیول، ۱۷-هیدروکسی پروژسترون، تستوسترون ، TSH ، PRL ، DHEAS و سونوگرافی تخمدانها درخواست شد.

پس از مشاهده آزمایشات ،دو نفر به جهت هیپوتیروئیدی ساب کلینیکال و یک نفر به جهت پرولاکتین بالا خارج شدند .طی مطالعه، ۲ نفر از گروه Ca-D و ۷ نفر از گروه متفورمین به سبب عدم تمایلشان به ادامه مصرف دارو، خارج شدند ، که مجددا نمونه گیری به ترتیب شرح داده شده، انجام شد. نهایتا ۵۱ نفر در هر کدام از گروه ها به صورت تصادفی با اختصاص مهره A و B قرار گرفتند.

تقویم جیبی در اختیار هریک از بیماران قرار داده شد که سیکل های قاعدگی را در آن ثبت کنند .

در مورد اثرات و عوارض هر دو دارو صحبت شده و از بیماران رضایتنامه کتبی اخذ شد.

گروه A، از قرص Ca-D تهران - دارو به صورت دو عدد روزانه (کلسیم ۵۰۰ میلی گرم، ویتامین D-۲۰۰ واحد) و گروه B از قرص متفورمین (۵۰۰ میلی گرم) روزی سه عدد استفاده کردند.

مدت پیگیری ۶ سیکل برای هر بیمار بود که در طی این زمان، افراد تحت مطالعه، با تماس تلفنی و ویزیت جهت اطمینان از مصرف دارو پیگیری شدند.

پس از پایان دوران مطالعه، تقویمها جمع آوری شده و میانگین فاصله سیکل ها بر اساس آنها محاسبه شد و سطح تستوسترون خون و سونوگرافی از تخمدانها انجام شد.

جهت آنالیز داده ها از آزمون تی و مجذور کای و آنالیز واریانس با سطح معنی دار ۵٪ استفاده شد.

### روش جمع آوری و تجزیه و تحلیل داده ها :

پس از جمع آوری داده ها یافته هادر قالب جداول آماری، نمودار و شاخصهای آماری با نرم افزار SPSS-

16 و برای آنالیز داده ها از آزمون تی و مجذور کای و آنالیز واریانس با داده های تکرارشونده و سطح معنی دار

۵٪ استفاده شد.

$$n = \frac{\left( Z_{1-\frac{\alpha}{2}} + Z_{1-\beta} \right)^2 \times \bar{P} \times (1 - \bar{P})}{d^2} = 47$$

$$P_0 = 0.30, \quad P_1 = 0.5, \quad \bar{P} = \frac{P_0 + P_1}{2} = 0.4$$

$$1 - \alpha = 0.95$$

$$(\text{power}) 1 - \beta = 0.80$$

$$d=0.20$$

در رابطه فوق  $P_0$  نسبت خاتمهای با سیکل منظم در گروه متفورمین و  $P_1$  نسبت در در گروه کلسیم-د میباشد.  $d$  در رابطه فوق دقت میباشد. (۱)

#### مشکلات و محدودیت ها:

با توجه به پیگیری طولانی مدت بیماران ، ایجاد پذیرش کافی در ایشان جهت ادامه شرکت در مطالعه ، از مشکلات اولیه بود.

با تماس تلفنی ماهیانه مجری طرح با بیماران ، رایگان سازی ویزیت ایشان در درمانگاه ، ویزیت بیماران مورد مطالعه در هر ساعت و روزی که آنها تمایل داشتند ، حتی پاسخگویی به سایر مشکلات پزشکی ایشان در ساعات غیر کاری این مشکل برطرف شد.



## نتایج:

تعداد کلی ۱۰۲ نفر در این مطالعه شرکت داده شدند که ۵۱ نفر در گروه *B* (مصرف متفورمین) و ۵۱ نفر در گروه *A* (مصرف کلسیم-د) به صورت تصادفی، قرار گرفتند.

در گروه *B* میانگین سن: ۲۳/۲۹ و در *A* ۲۳/۶۷ سال، قد در هر دو گروه: ۱/۵۹ متر، وزن در *B* ۶۴/۷۹ و در

*A* ۶۵/۹۹ کیلوگرم، نمایه توده بدن در *B* ۲۵/۴۳ و در *A* ۲۸/۰۵  $kg/m^2$ ، دور کمر در *B* ۸۶/۹۸ و در

*A* ۸۲/۲۴ سانتی متر بودند که با هم اختلاف آماری معنی دار، نداشتند. (مقادیر *p-value* به ترتیب

: ۰/۵۸۳، ۰/۷۲۴، ۰/۱۶۴، ۰/۱۷۳، ۰/۰۷۹) (جدول ۱-۴)

(جدول ۴-۱. میانگین شاخص های آنتروپومتریک در دو گروه)

p-value	کلسیم-د	متفورمین	گروه
	<i>Mean ± SD</i>	<i>Mean ± SD</i>	آنتروپومتري
۰/۵۸۳	۲۳/۶۷±۳/۲۷	۲۳/۲۹±۳/۵۴	سن ( سال )
۰/۷۲۴	۱/۵۹±۵/۷۴	۱/۵۹±۵/۷۲	قد(متر)
۰/۱۶۴	۶۱/۱۹±۱۲/۳۷	۶۴/۷۹±۱۳/۵۴	وزن(کیلوگرم)
۰/۰۷۹	۸۲/۲۸±۱۲/۶۹	۸۶/۹۸±۱۴/۰۱	دور کمر ( cm )
۰/۱۷۳	۲۴/۰۵±۴/۵۹	۲۵/۴۳±۵/۵۱	نمایه توده بدن ( $kg/m^2$ )

قبل از درمان، متوسط سیکل قاعدگی در گروه مصرف کننده کلسیم-د ۵۶/۴۵ روز و در گروه مصرف

کننده متفورمین ۵۳/۷۱ روز بود؛ که اختلاف آماری معنی داری نداشت ( p-value: ۰/۲۷ ) . بعد از

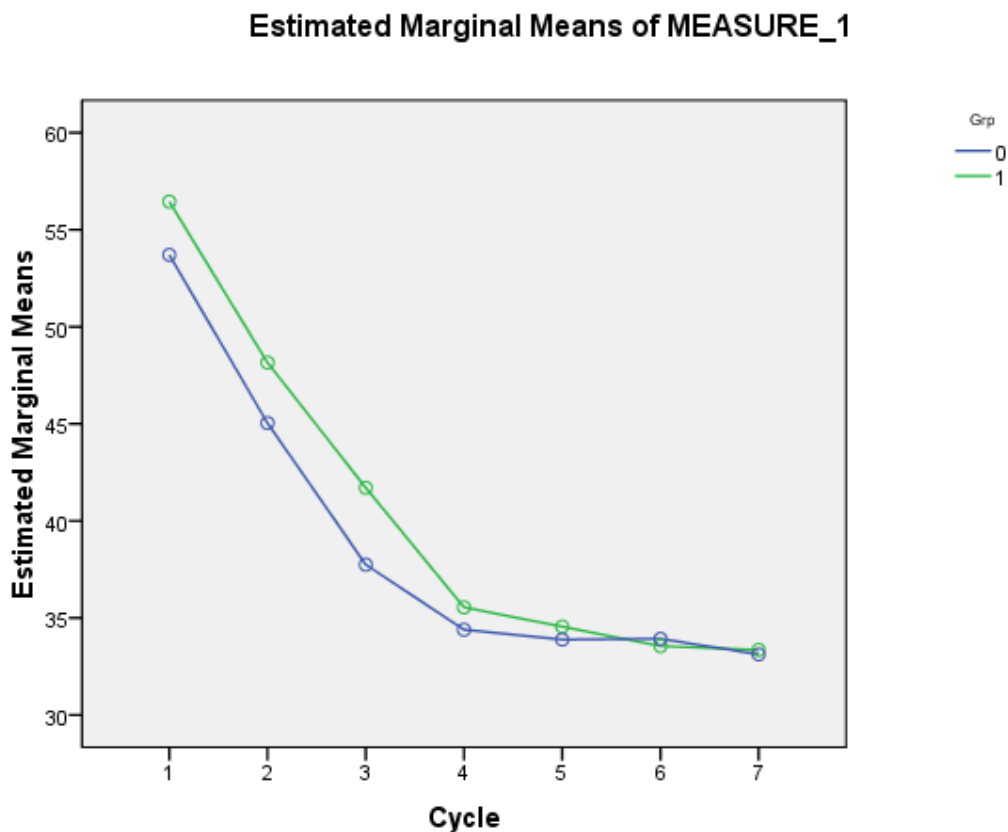
درمان، میانگین مدت سیکل در شش دوره در گروه A به ترتیب: ۳۳/۹۷، ۳۴/۸۳، ۳۶/۵۳، ۴۱/۸۳، ۴۸/۳۷، ۳۴/۱۰، روز و در گروه B در شش دوره به ترتیب: ۳۳/۱۳، ۳۴/۱۷، ۳۴/۲۰، ۳۴/۴۷، ۳۷/۶۷، ۴۵/۶۳، روز  
 ثبت شد که در آزمون آماری این میانگین ها، اختلاف معنی داری یافت نشد. (p-value: ۰/۴۱) (جدول ۲-۴)

(جدول ۲-۴. محاسبه میانگین سیکل قاعدگی در دو گروه قبل و تا شش سیکل بعد از شروع درمان)

گروه	متفورمین (SD±Mean)	کلسیم-د (SD±Mean)
سیکل قاعدگی		
سیکل صفر (روز)	۱۰/۷۰±۵۳/۷۱	۱۴/۲۶±۵۶/۴۵
سیکل اول (روز)	۷/۴۸±۴۵/۰۴	۸/۵۰±۴۸/۱۶
سیکل دوم (روز)	۹/۰۷±۳۷/۷۵	۸/۹۰±۴۱/۷۱
سیکل سوم (روز)	۵/۰۵±۳۴/۳۹	۶/۴۲±۳۵/۵۵
سیکل چهارم (روز)	۳/۷۹±۳۳/۸۸	۷/۶۱±۳۴/۵۵
سیکل پنجم (روز)	۴/۹۶±۳۳/۹۲	۷/۱۹±۳۳/۵۵
سیکل ششم (روز)	۳/۳۸±۳۳/۱۲	۶/۴۸±۳۳/۳۵

در طول زمان، متوسط طول سیکل قاعدگی با استفاده از دارو در دو گروه، تغییر معنی دار داشت و بهبود یافت؛ در گروه B از ۵۳/۷۱ به ۳۸/۸۲ روز و در گروه A از ۵۶/۴۵ به ۴۰/۴۷ روز رسید (  $p\text{-value} > 0.001$  ) ولی این تغییر به نوع درمان وابسته نبود و در هر دو گروه رخ داد.  $p\text{-value}: 0.196$ ؛ (نمودار ۳-۴)

(نمودار ۳-۴: مقایسه سیر تغییر متوسط فواصل قاعدگی ها در دو گروه)



(گروه ۰: متفورمین ، گروه ۱: Ca-D)

در گروه A از سیکل چهارم و در گروه B از سیکل سوم درمان، فواصل قاعدگیها نرمال (کمتر از ۳۵ روز) شد و در سیکل ششم درمان در گروه A به ۳۴/۱۰ روز و در گروه B به ۳۳/۱۳ روز رسید.

جدول ۴-۴. میانگین سیکل قاعدگی قبل و بعد از درمان به تفکیک دو گروه

Mean-after	Mean-before	میانگین (روز) گروه
۳۸/۸۲	۵۳/۷۱	متفورمین (B)
۴۰/۴۷	۵۶/۴۵	کلسیم-د (A)

در پایان درمان در گروه A ۳۹ نفر (۷۶.۵٪) و در گروه B ۳۷ نفر (۷۲.۵٪) سیکل منظم (>۳۵ روز) داشتند که نسبت به قبل از درمان بهبودی مشاهده شد ولی دو گروه از نظر آماری با هم یکسان بودند .

(p-value: ۰/۴۱) (جدول ۴-۵)

(جدول ۴-۵ مقایسه تعداد خانمها با سیکل منظم در پایان درمان به تفکیک دو گروه)

سیکل ششم گروه	>۳۵ روز	≤۳۵ روز
متفورمین (B)	۳۷ (۷۲.۵٪) نفر	۱۴ (۲۷.۵٪) نفر
کلسیم-د (A)	۳۹ (۷۶.۵٪) نفر	۱۲ (۲۲.۵٪) نفر

(p-value: 0.41)

در سونوگرافی تخمدانها، قبل از درمان بین دو گروه توزیع نمای پلی کیستیک مشابه بود (۰/۸۲/۴). در گروه B و ۹۲/۲٪ در گروه A (p-value: ۰/۱۱۷)؛ بعد از درمان نمای پلی کیستیک در دو گروه کاهش معنی دار داشت. (۰/۴۹٪ در گروه B و ۵۱٪ در گروه A) اما بین دو گروه اختلاف آماری مشاهده نشد.

(p-value : ۰/۵)

(جدول ۴-۶: نمای سونوگرافیک پلی کیستیک قبل و بعد از درمان به تفکیک دو گروه)

PCO-after	PCO-before	سونوگرافی تخمدان گروه
۲۵ نفر ( ۴۹٪ )	۴۲ نفر (۸۲/۴٪)	متفورمین (B)
۲۶ نفر ( ۵۱٪ )	۴۷ نفر (۹۲/۲٪)	کلسیم-د (A)

۰/۵۰۰: p-value

۰/۱۱۷: p-value

میانگین سطح تستوسترون خون قبل از مطالعه در دو گروه در محدوده نرمال و بدون اختلاف آماری بود

(۰/۸۴ نانوگرم در میلی لیتر در گروه B ۱/۰۶ در گروه A) (p-value: ۰/۱۹۸).

بعد از درمان سطح آن در دو گروه کاهش یافت ولی اختلاف آماری معنی دار نسبت به قبل پیدا نکرد.

۰/۷۵ ng/ml در گروه B و ۰/۸۴ ng/ml در گروه A (p-value: ۰/۰۴) (جدول ۷-۴)

جدول ۷-۴. میانگین سطح تستوسترون خون (ng/ml) قبل و بعد از مطالعه در دو گروه.

گروه	سطح تستوسترون (ng/ml)	قبل از درمان	بعد از درمان
متفورمین (B)	۰/۸۴ ng/ml	۰/۷۵ ng/ml	
کلسیم-د (A)	۱/۰۶ ng/ml	۰/۸۴ ng/ml	

p-value: ۰/۱۹۰

p-value : ۰/۱۹۸

## بحث و نتیجه گیری:

در این مطالعه به مقایسه اثر قرص متفورمین و قرص کلسیم-د در تنظیم سیکل قاعدگی در خانمهای مبتلا به سندروم تخمدانهای پلی کیستیک و تأخیر یا عدم تخمک گذاری مزمن در دو گروه پرداخته شد.

در این بررسی مشخص شد که مصرف هر دو دارو می تواند طول سیکلهای قاعدگی را کاهش دهد و در گروه مصرف کننده Ca-D از سیکل چهارم درمان و در گروه مصرف کننده متفورمین از سیکل سوم درمان ، به محدوده نرمال برساند؛ علیرغم مشاهده این تغییر در هر دو گروه ، اختلاف آماری معنی داری بین آنها دیده نشد و هر دو دارو تأثیر یکسان نشان دادند.

تعداد خانمهای با سیکل قاعدگی منظم در پایان درمان در هر دو گروه افزایش آماری معنی دار نشان داد؛ اگرچه در این سیر بهبودی بین دو دارو ارتباط آماری معنی دار یافت نشد.

در مطالعه رشیدی و همکاران در گروه کلسیم-د+متفورمین در ۵۰٪ موارد و در گروه متفورمین در ۳۵٪ موارد و در گروه Ca-D در ۳۰٪ موارد، در سیکل سوم درمان سیکلهای قاعدگی تنظیم شد که در آن مطالعه هم بین گروه ها ارتباط آماری معنی دار مشاهده نشد.

در مطالعه ژاکوب و همکاران روی ۱۳ خانم مبتلا به PCOS و عدم تخمک گذاری مزمن، ۷ نفر (۵۴٪) بعد از ۲ ماه درمان با کلسیم-ویتامین د سیکل قاعدگی منظم پیدا کردند.

هر دو مطالعه مشابهی که قبلا انجام شده، حجم نمونه از این مطالعه کمتر ولی نتایج تقریباً مشابهی بر کاهش فواصل قاعدگی داشته اند.



در این مطالعه مقایسه سونوگرافی تخمدانها در هر دو گروه انجام شد، که قبل از درمان، از نظر نمای PCO با یکدیگر اختلاف نداشتند . بعد از دریافت درمان نیز اگرچه تعداد تخمدانهای پلی کیستیک در دو گروه کاهش معنی دار یافته بود، باز هم این تغییر در دو گروه یکسان بود.

سطح تستوسترون خون سنجیده شد ، که در هر دو گروه قبل از درمان در محدوده نرمال و بدون اختلاف آماری معنی دار بود . بعد از درمان نیز کاهش یافت ولی اختلاف معنی دار پیدا نکرد و در هر دو گروه مشابه بود.

کم عارضه و کم هزینه تر بودن قرص کلسیم-D و فواید جانبی مثل افزایش دانسیته استخوان، باعث پذیرش بیشتر آن حتی به عنوان یک داروی مکمل میشود؛ بنابراین جهت تنظیم سیکل قاعدگی در بیماران PCOS مبتلا به تأخیر یا عدم تخمک گذاری مزمن ، توصیه میگردد.

#### پیشنهادهات:

۱-توصیه میشود مطالعه ای در همین راستا ،جهت اندازه گیری و مقایسه اثر کلسیم-D با متفورمین روی مقاومت به انسولین در بیماران PCOS انجام شود.

۲-میتوان مطالعه ی دیگری جهت بررسی نقش کلسیم و ویتامین-D به صورت مجزا، در تنظیم سیکل قاعدگی طراحی کرد.

۳-طراحی مطالعه ای جهت استفاده از Ca-VitD ،در بیماران نازایی در پروسه تحریک تخمک گذاری.

## منابع:

- 1-Rashidi B., Haghollahi F., Shariat M., Zayerii F. the effects of calcium – vitamin D and metformin on polycystic ovary syndrome. Taiwan J. Obstet .Gynecol June 2004 ; 48(2):142 – 147.
- 2-The Rotterdam ESHRE/ASRM – Sponsored PCOS Concensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risk related to polycystic ovary syndrome. Fertility Sterility. Jan 2004; 81( 1 ) :14 – 25
- 3-Pandis D. , Balaris C, Farmakiotis D. , Roussos D. , Kourtis A. , Balaris V. , et al. Serum parathyroid hormone concentrations are increased in women with polycystic ovary syndrome. Clin Chem. 2005; 51 ( 4 ) :1641 – 1697.
- 4-Hahn S. , Haselhorst U. , Tan S. , Quabeck B. , Schmid M. , Rosele S. , et al. low serum 25 – Hydroxyvitamin D concentrations are associated with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2006 ; 114 : 577 – 583.
- 5-Thys – Jacobs S. , Donovan D. , Papadopoulos A. , Sarrel P. , Bilezikian J. Vitamin D and Calcium dysregulation in the polycystic ovary syndrome. Steroids 1444 ; 64:430 – 435.
- 6- Kosta K. , Yavropoulou M. , Anastasiou O. , Yovos J. Role of vitamin D treatment in glucose metabolism in polycystic ovary syndrome. Fertility Sterility. Sep 2004 ; 42(3): 1053 – 1058.
- 7-Marc A. Fritz and Leon Speroff ; Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility , Eighth edition ; p :500
- 8-Schorge , Schaffer , Halvorson et al ; Williams Gynecology 2008 , p:395

مشخصات	<p>گروه: <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> B</p> <p>نام و نام خانوادگی: _____</p> <p>سن: _____</p> <p>شماره تلفن (حداقل ۲ شماره جهت دسترسی آسان) ...</p> <p>وضعیت تاهل: _____</p> <p>تاریخ: _____</p> <p>«پرسشنامه»</p>
آنتروپومتری	<p>قد (m) ...      وزن (kg) ...      دورکمر (cm) ...      BMI ... (kg/m<sup>2</sup>)</p>
مشخصات سیکل منس	<p>۱- سن شروع قاعدگی _____</p> <p>۲- فواصل دوره ی قاعدگی چه قدر است؟ ... روز</p> <p>۳- طول مدت خونریزی در هر دوره چقدر است؟ ... روز</p> <p>۴- تعداد پدهای استفاده شده در هر دوره چقدر است؟</p> <p>۵- آیا در فواصل خونریزی لکه بینی دارد؟ <input type="checkbox"/> بله <input type="checkbox"/> خیر</p> <p>۶- وجود موهای زاید (شخیم)؟ <input type="checkbox"/> بله <input type="checkbox"/> خیر</p> <p>۷- نازایی؟ <input type="checkbox"/> بله <input type="checkbox"/> خیر</p> <p>۸- روش جلوگیری از بارداری؟ _____</p> <p>۹- مدت؟ _____</p> <p>چنانچه از قرص های جلوگیری از بارداری یا روش های هورمونی استفاده می شود، چند وقت پیش قطع شده است؟</p> <p>۱۰- تغییر وضعیت قاعدگی بعد از مصرف دارو؟ (به تفکیک ماه) _____</p>
سونوگرافی	<p>تعداد فولیکول تخمدانی/ حجم تخمدان : _____</p> <p>قبل از درمان ... بعد از درمان ...</p>
بیوشیمی	<p>۱- 17-OH-PROG</p> <p>۲- E2</p> <p>۳- PRL</p> <p>۴- Se- FSH</p> <p>۵- DHEAS</p> <p>۶- testosterone</p>



